

1/ Anatomie du SN parasymphatique

c Fibres préganglionnaires → ganglions → fibres postganglionnaires
→ *tissu effecteur*

c Tronc cérébral:

c nerfs crâniens **II** → gg ciliaire → *yeux*

c **VII** → gg sous-maxillaire → *glandes lacrymales, salivaires*

c **IX** → gg otique → *glandes parotides*

c **X** → 75% des fibres paraΣ → *thorax + organes abdominaux*

c Région sacrée de la ME:

c 3^{ème} et 4^{ème} racine spinale sacrées → gg pelviens →
côlon, rectum, vessie, extrémité inf. de l'urètre



2/ Médiateurs du SNΣ et paraΣ

C Fibras pré-ganglionnaires

C Acétylcholine (ACh)

C Fibras post-ganglionnaires

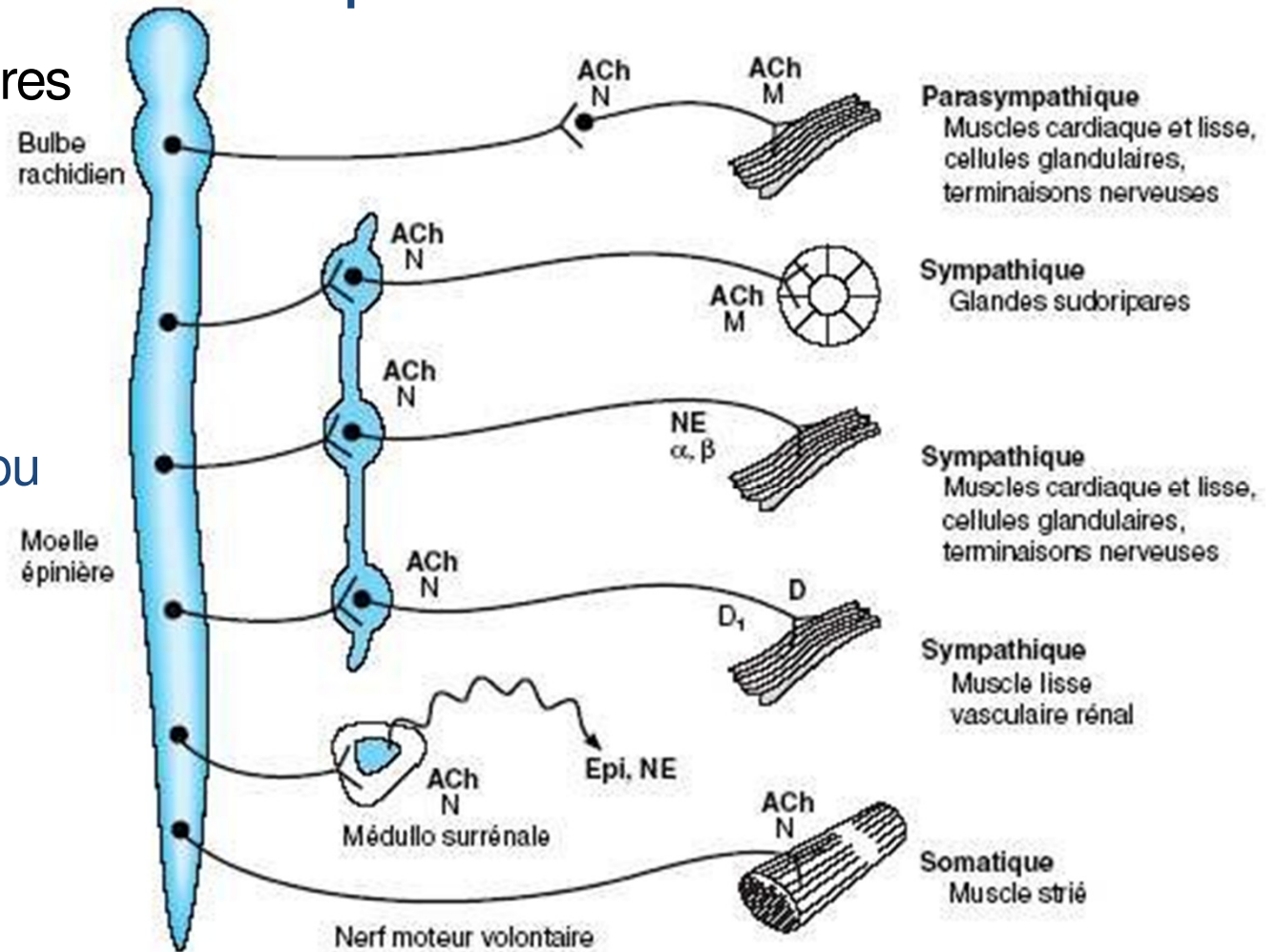
C Noradrénaline (NA) ou norépinéphrine (NE)

+++

C Adrénaline (épinéphrine)

C Dopamine

C ACh



Parasympathique
Muscles cardiaque et lisse, cellules glandulaires, terminaisons nerveuses

Sympathique
Glandes sudoripares

Sympathique
Muscles cardiaque et lisse, cellules glandulaires, terminaisons nerveuses

Sympathique
Muscle lisse vasculaire rénal

Somatique
Muscle strié

Figure 6-1. Schéma comparant certaines particularités anatomiques et de neurotransmission des nerfs moteurs autonomes et somatiques. Seules les substances médiatrices essentielles sont indiquées. Les ganglions parasympathiques ne sont pas indiqués car la plupart sont dans, ou près, de la paroi de l'organe innervé. Notez que certaines fibres sympathiques post-ganglionnaires libèrent de l'acétylcholine ou de la dopamine plutôt que de la norépinéphrine. La médullosurrénale, un ganglion sympathique modifié, reçoit des fibres pré-ganglionnaires sympathiques et libère de l'épinéphrine (adrénaline) et de la norépinéphrine (noradrénaline) dans le sang. (ACh, acétylcholine ; D, dopamine ; Epi, épinéphrine ; NE, norépinéphrine (noradrénaline) ; N, récepteurs nicotiniques ; M, récepteurs muscariniques).

3/ Conséquences d'une activation parasympathique

c État de repos:

c Absorption (digestion)

c Stockage d'énergie

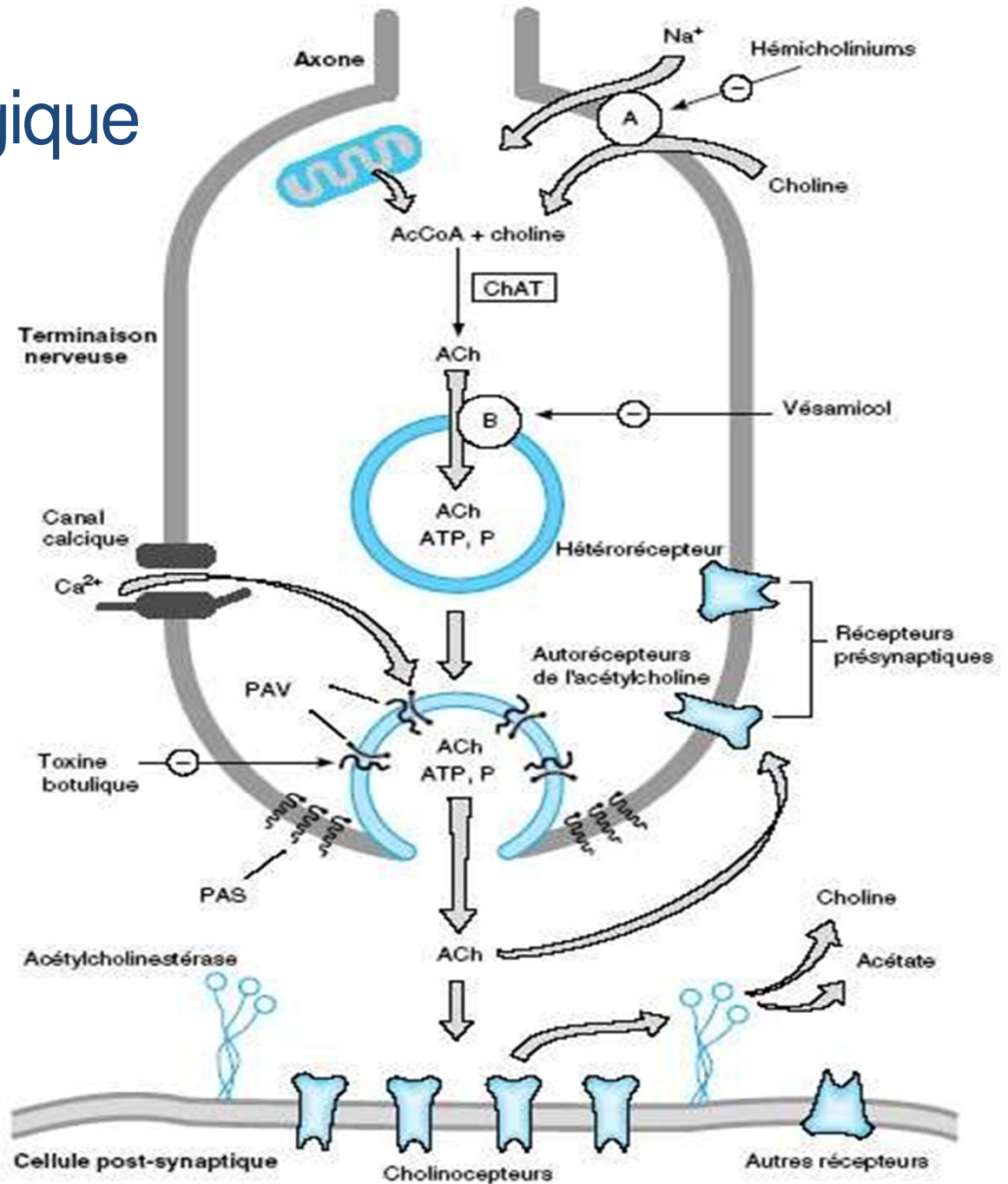
c Système

« trophotrope »



Synapse cholinergique

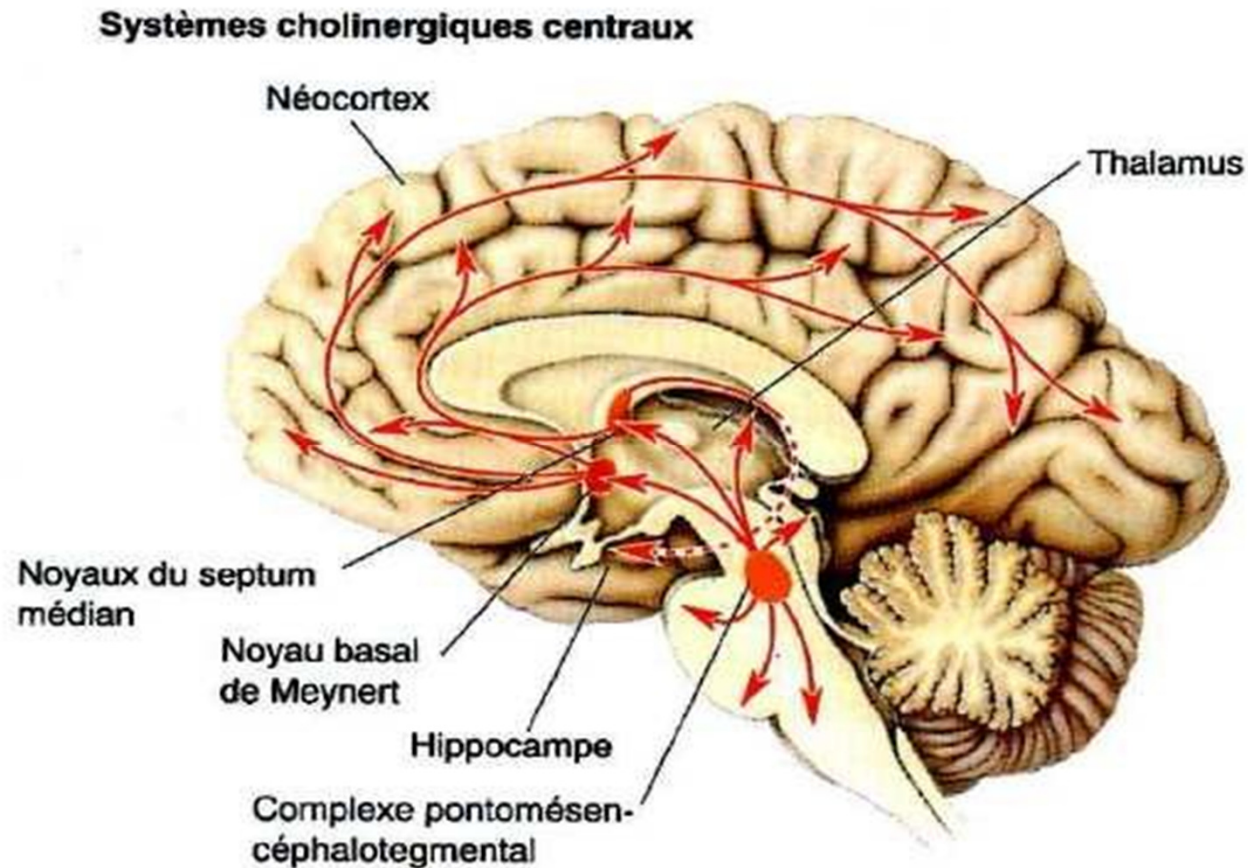
Figure 6-3. Illustration schématique d'une jonction cholinergique généralisée (non à l'échelle). La choline est transportée dans la terminaison nerveuse présynaptique par un transporteur dépendant du sodium (A). Ce transporteur peut être inhibé par les produits du type hémicholinium. L'ACh est transportée dans les vésicules de stockage par un deuxième transporteur (B) qui peut être inhibé par le vésamicol. Les peptides (P), l'ATP et le protoglycane sont également stockés dans les vésicules. La libération des transmetteurs survient quand des canaux calciques liés au potentiel de la terminaison synaptique sont ouverts, permettant l'influx de calcium. L'augmentation qui en résulte du calcium intracellulaire entraîne la fusion des vésicules avec la surface membranaire et l'expulsion par exocytose de l'ACh et des co-transmetteurs dans la fente synaptique. Cette étape est bloquée par la toxine botulique. La fin de l'action de l'acétylcholine intervient en raison de son métabolisme par l'enzyme acétylcholinestérase. Le récepteur se trouvant sur la terminaison nerveuse présynaptique régule la libération du transmetteur. (PAS, protéines associées au synaptosome ; PAV, protéines membranaires associées à la vésicule)



Distribution tissulaire

c SNC

c fonctions cognitives, coordination du mouvement



Distribution tissulaire

c SNC

c cerveau, moelle, nerfs

c SNP végétatif

c Relais ganglionnaires para Σ et ortho Σ

c Terminaisons para Σ

c SNP somatique

c Terminaisons présynaptiques de la jonction neuromusculaire (JNM)



Récepteurs Cholinergiques

a. Sous-types + mécanisme moléculaire (1)

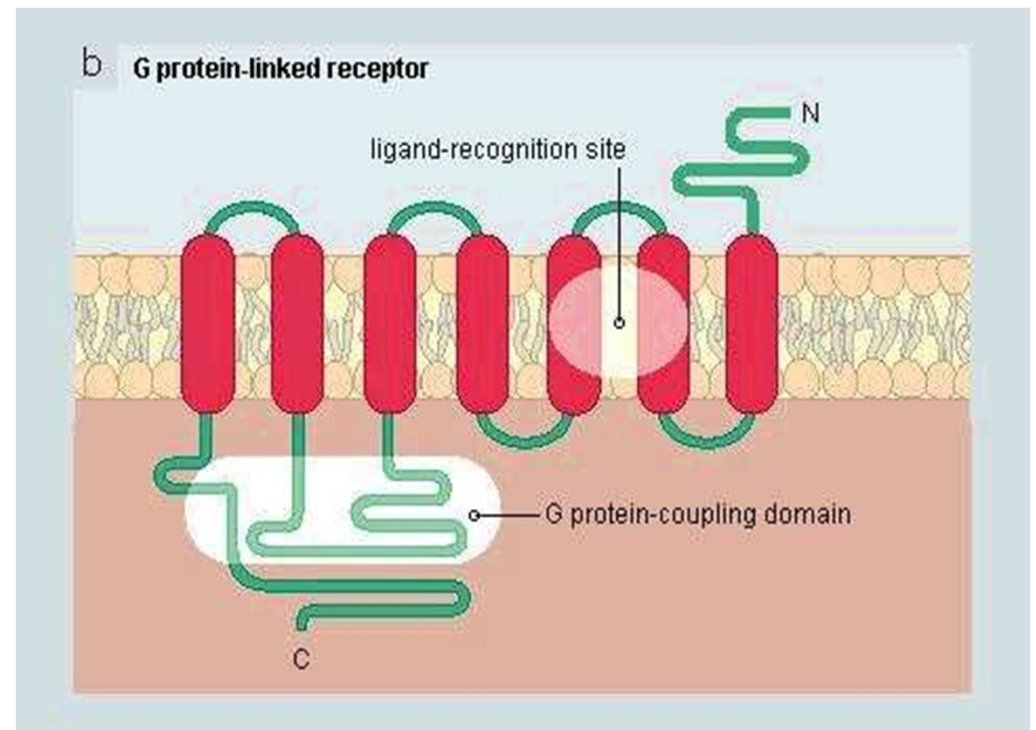
1. R_c muscariniques

C Stimulés par la muscarine

C Sous-types: **M₁**, **M₂**, **M₃**
M₄, M₅

C **M₁**, **M₃**, M₅ → protéine G →
phospholipase C → ↑ Ca⁺²

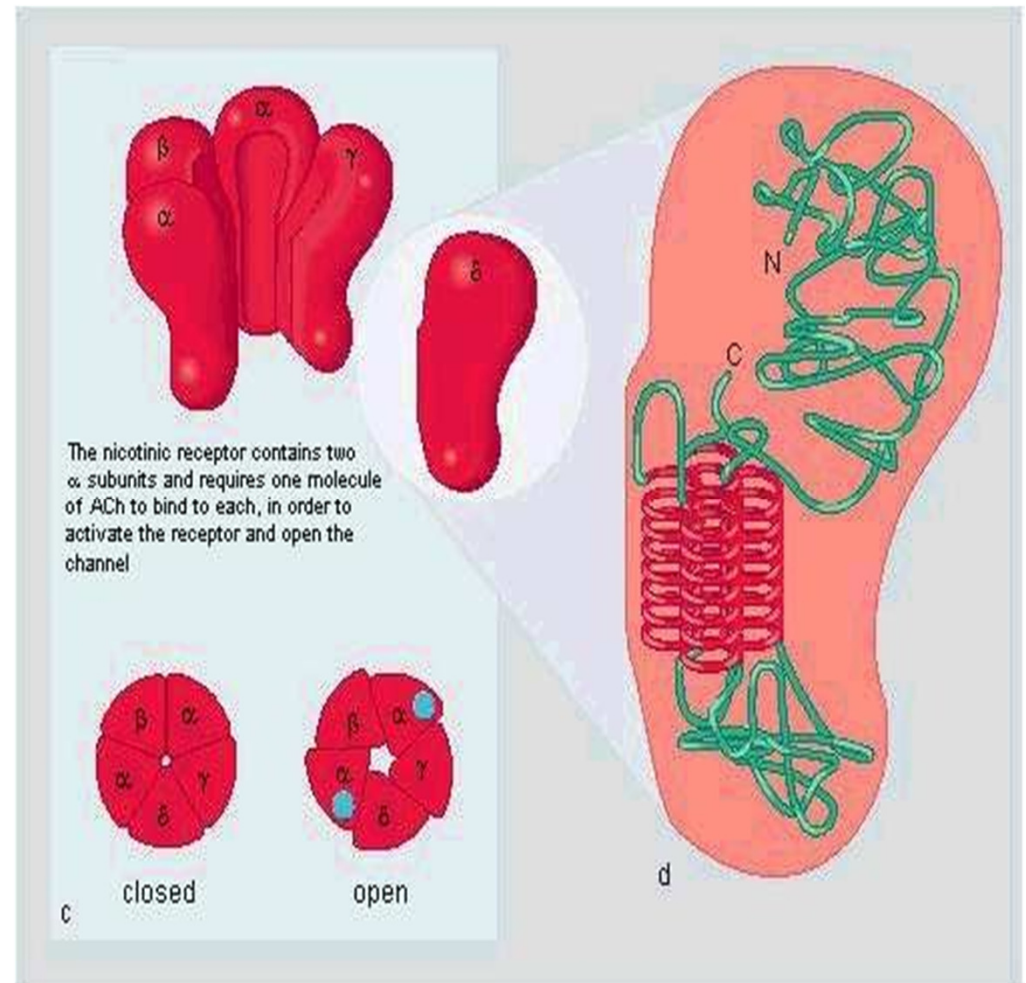
C **M₂**, M₄ → protéine G →
adénylyl-cyclase (inhibition) + canaux K⁺
→ ↓ AMPc + ouverture des canaux K⁺: hyperpolarisation de la mb



a. Sous-types + mécanisme moléculaire (2)

2. R_c nicotiques

- Activés par la nicotine
- Sous-types: **N_N**, **N_M**
- N_N**, **N_M** → canal ionique à réponse rapide → ↑ Na⁺
- Bloqués par les curares + venins des serpents



b. Localisation des cholinoccepteurs (1)

c M₁

c neurones du SNC(cerveau), neurones postganglionnaires Σ et para Σ

c M₂

c Postsynaptiques: cœur, muscle lisse, SNC (cerveau)

c Présynaptiques +

c M₃

c Glandes exocrines, œil

c Muscle lisse intestinal, bronchique, endothélium

c M₄ → SNC?

c M₅ → SNC?

Cellules des organes innervés
par le para Σ

b. Localisation des cholinoccepteurs (2)

c N_N

- c Nerfs post-ganglionnaires de tous les gg du SNA
- c Neurones SNC(moelle épinière)

c N_M

- c JNM du muscle squelettique



c. Sélectivité des récepteurs

c La sélectivité signifie:

- c qu'un médiateur endogène ou médicament peut activer un sous-groupe de R à des concentrations trop faibles pour activer l'autre sous-groupe

c La sélectivité n'est jamais absolue \neq spécificité

- c toutes les classes des R apparentés peuvent être occupées par un agoniste/antagoniste à des concentrations plus élevées
- c Selon le type de Rec:
- c Selon la localisation du Rec: ganglion ou JNM
- c Sélectivité d'organe (p.e. collyre)



d. Régulation présynaptique

Auto-récepteurs:

Rétrocontrôle par le NT

Hétéro-récepteurs

- c Diverses substances libérées par d'autres terminaisons nerveuses



e. Régulation postsynaptique

c Le nombre et la fonction des Rc dépendent:

c Âge

c Maladie

c En réponse à une activation \nearrow ou \searrow des R

c Désensibilisation des récepteurs induite par hyperstimulation des Rc =
internalisation ou \searrow de synthèse
→ tolérance

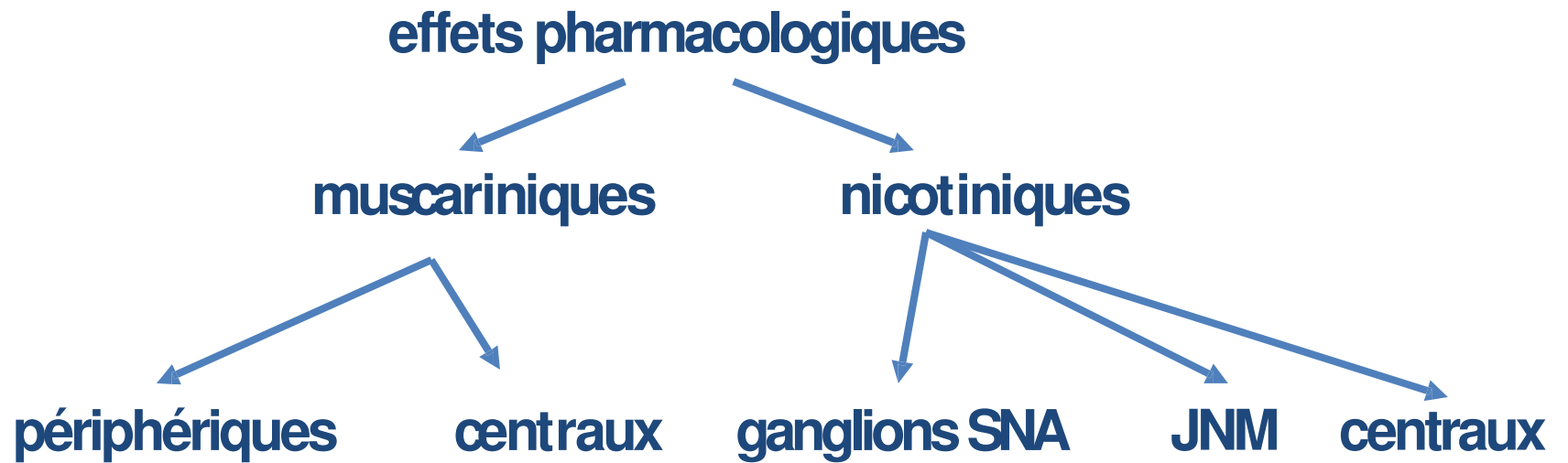
c Hypersensibilisation induite par blocage chronique de la transmission
ou des Rc = \nearrow du nb des récepteurs
→ l'arrêt du traitement



Effets pharmacologiques de l'Ach

Généralités

- L'Ach et ses récepteurs se trouvent dans le SNA (périphérie) et dans le SNC



Effets muscariniques

Effets muscariniques périphériques (1)

C Effets cardiaques (Rc M₂)

- C Innervation cholinergique oreillettes > ventricules
- C Bradycardie (hyperpolarisation: K⁺)
- C ↓ conduction A-V
- C ↓ force de contraction (↓ Ca⁺⁺) des oreillettes

C Effets vasculaires

- C Pas d'innervation cholinergique mais RcM (endothélium)
- C Vasodilatation (si endothélium intact): libération EDRF(=NO)
- C Vasoconstriction paradoxale si endothélium athéromateux



Effets muscariniques périphériques (2)

C Effets sur les m. lisses (Rc M₃)

- C Intestinal= ↑ contractions péristaltiques
- C Bronchique= bronchoconstriction
- C Vésical= ↑ tonus m. Detrusor + relâchement sphincter: miction

C Effets sur les sécrétions (Rc M₃)

- C ↑ sécrétions digestives (salivaires), bronchiques, sudoripares, lacrymales

C Effets sur l'œil (Rc M₃)

- C Myosis= facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse= ↓ pression
- C Accommodation



Effets muscariniques périphériques (3)

c Effets ganglionnaires (rec M_1)

- c Neurone postganglionnaire Σ et para Σ = effet de dépolarisation lente qui s'ajoute à la dépolarisation rapide nicotinique
- c Neurone postganglionnaire Σ = inhibe la libération de son neurotransmetteur (CTC)



Effets muscariniques centraux

- c Complexes, mal connus

- c Selon les conditions:

- c Stimulation M_1 = effets excitateurs (dépoléarisation)

- c Stimulation M_2 = effets inhibiteurs (hyperpolarisation)

- c Chez l'animal:

- c Facilitation de l'apprentissage

- c Mémorisation

- Mais aussi...***

- c Tremblements, convulsions, hypothermie...



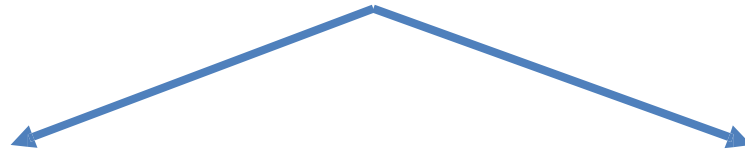
Effets nicotiniques

1. Au niveau des ganglions du SNA

Assure la transmission interneuronale



Dépolarisation de la fibre postganglionnaire



Terminaisons cholinergiques:
libération d'Ach

Terminaisons adrénérgiques:
libération des CTC



2. Au niveau neuromusculaire

c Assure la transmission neuromusculaire

c Agit sélectivement au niveau de la JNM

c Appliquée sur le nerf ou muscle (en dehors de laJNM): elle n'entraîne aucun effet!

c Apportée en excès au niveau de la JNM

c Inhibe les contractions musculaires consécutives (le muscle est dépolarisé en permanence et il n'est peut plus se repolariser):
« bloc par dépolarisation » +++



3. Au niveau SNC

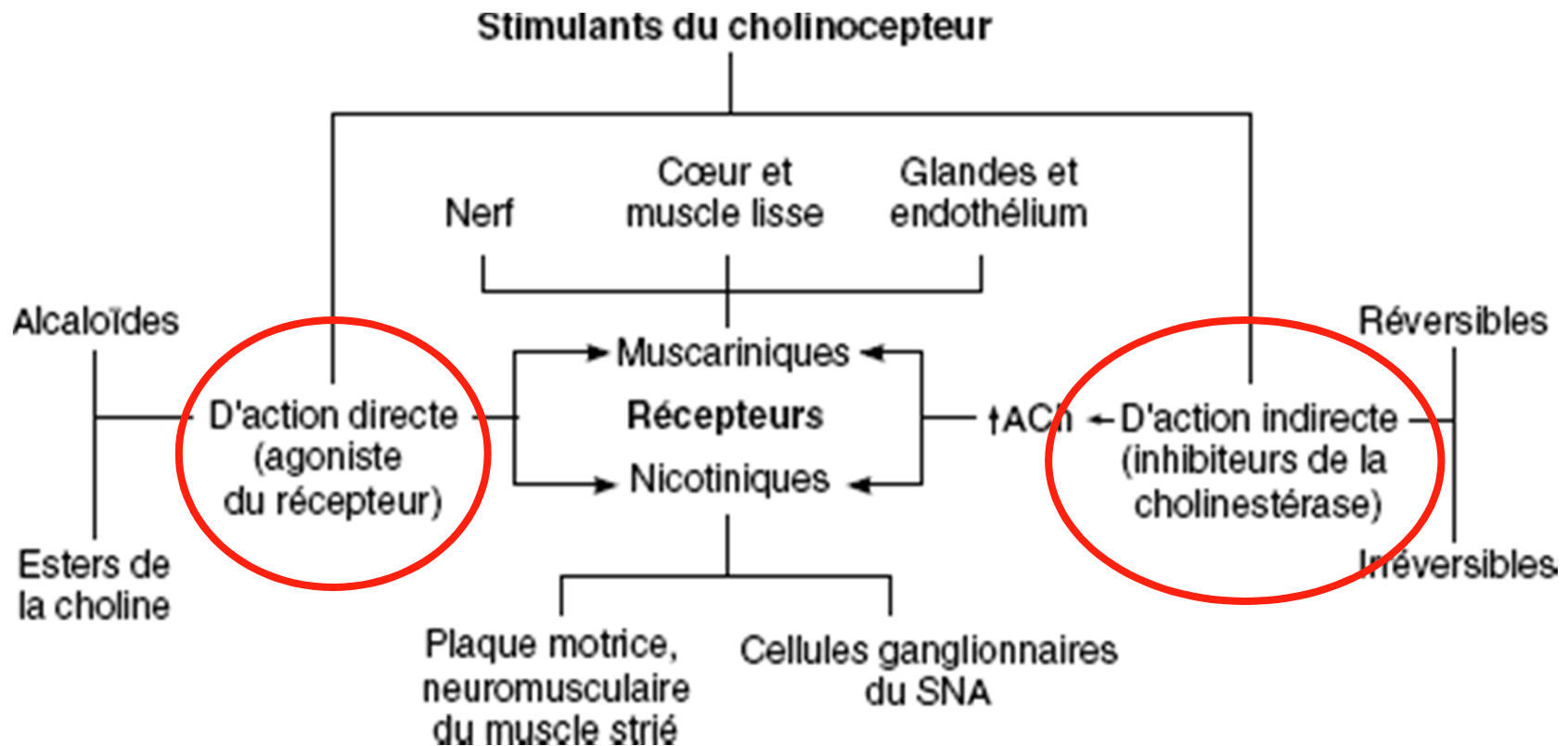
- c Entraîne une dépolarisation avec conséquences inconnues: effets excitateurs?
- c Impliqués dans: éveil, apprentissage, mémorisation, motricité
- c Rôles respectifs des Rcnicotiniques et muscariniques dans le SNC: difficiles à déterminer
- c Déficience cholinergique → maladie d'Alzheimer



Agonistes cholinergiques

Médicaments cholinomimétiques

= parasymphomimétiques



Cholinomimétiques directs

Généralités

c Esters de choline ou alcaloïdes

c Agissent sur le Rccholinergiques:

c Les 2: acétylcholine

c préférentiellement RcM: béthanéchol, pilocarpine, acéclidine

c préférentiellement RcN: nicotine

c Selon pénétration BHE: action centrale ou périphérique



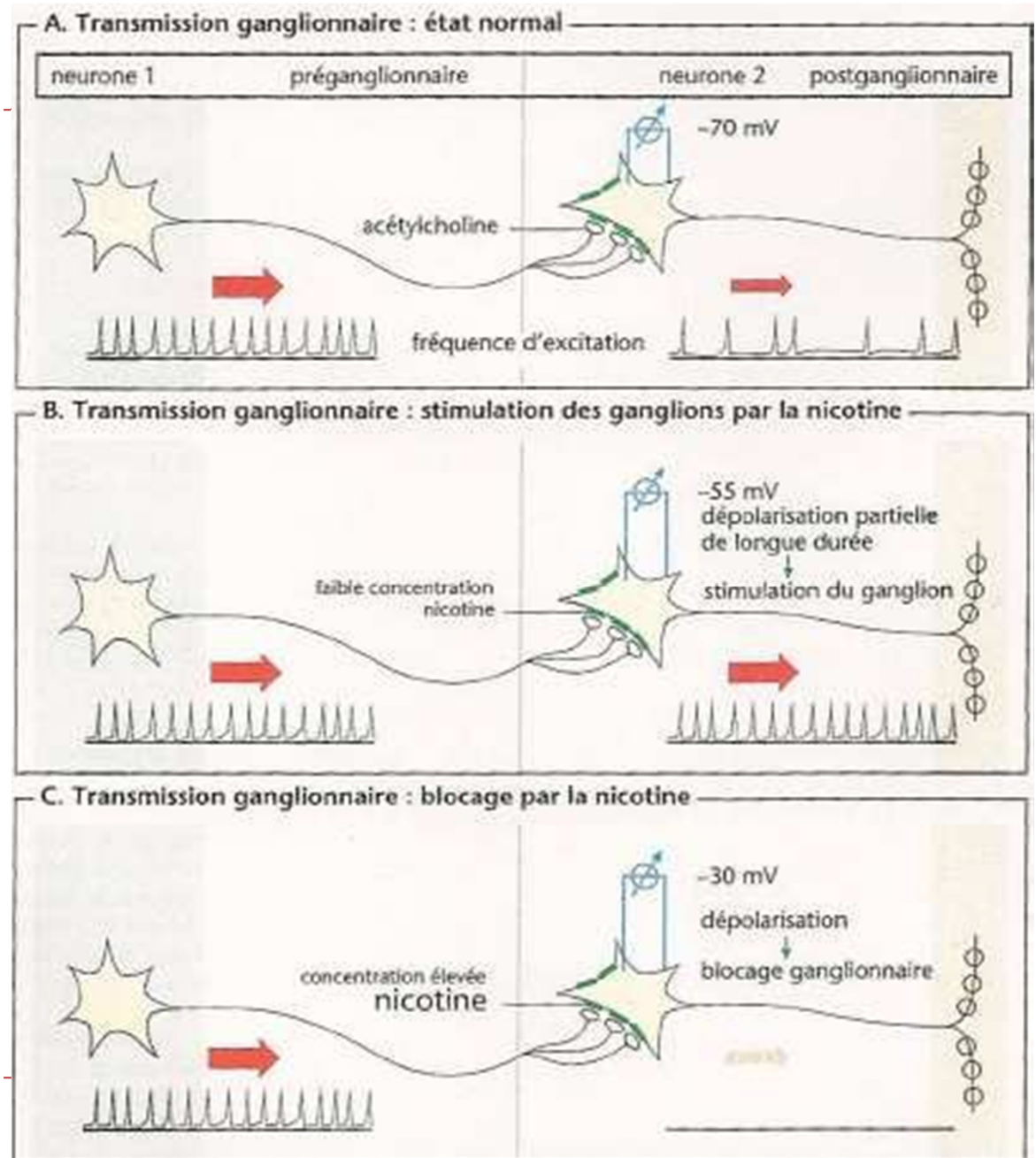
Nicotine (1)

c Principe:

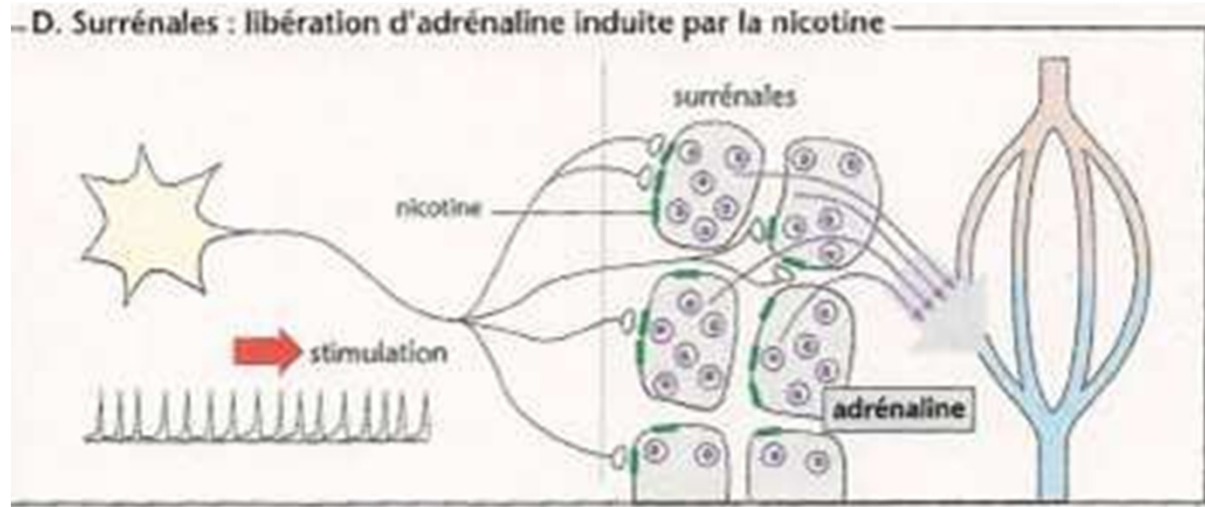
- c stimule RcN mais les paralyse à fortes doses

c Actions:

- c Ganglionnaire
 - c Stimule les gg du SNA: ortho Σ et para Σ
 - c Inhibe à fortes doses



Nicotine (2)



c Actions (suite):

c Cardiovasculaire

- c hypoTA (para Σ) \rightarrow hyperTA, vasoconstriction (ortho Σ)+++
- c Administration répétée: tachyphylaxie
- c Doses très élevées: paralysie des gg sympathiques (hypoTA)



Nicotine (3)

c Actions (suite):

c Fibres lisses / sécrétions / métabolisme

- c Au début: ↑ péristaltisme et sécrétions intestinales +++
- c Dégradation glycogène et libération acides gras
- c Stimulation de l'area postrema= nausées, vomissements

c Plaque motrice

- c Effet moins important que sur les gg du SNA
 - c Stimule la transmission NM (fasciculations, crampes)
-



Nicotine (4)

c Actions (suite):

c SNC

- c ↑ attention pour tâches monotones, ↑ mémorisation
- c ↑ dopamine= dépendance!
- c Fortes doses= tremblements, convulsions

c Toxicité+++

- c cardiovasculaire
- c insecticides!

c Utilisation thérapeutique:

- c Gommages à mâcher ou TTS=↕ tabac (NICORETTE®...)



Cholinomimétiques indirects

Généralités

=Augmentation de la concentration de l'Ach

c ↑ synthèse = choline

c ↑ libération = cisapride

c ↓ catabolisme = anticholinestérasiques

c Réversibles

c Irréversibles

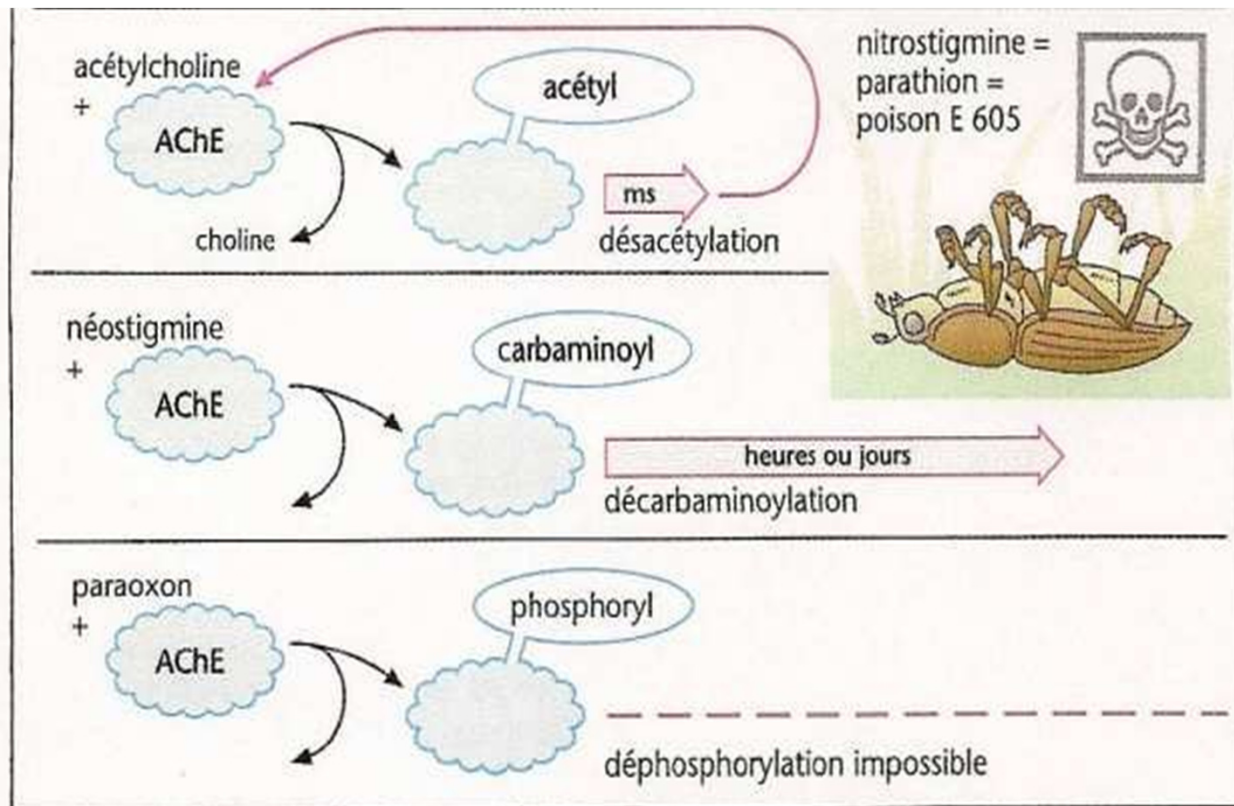
c Effets périphériques et centraux selon pénétration SNC



Anticholinestérases (1)

= réagissent comme l'Ach avec l'acétylcholinestérase

C Sont des « faux substrats »



➔ **Carbamates**
= réversibles

➔ **Organophosphates**
= irréversibles

Image du livre « Atlas de poche de Pharmacologie », éditions Médecine-Sciences Flammarion, 3^{ème} édition

2.1. Anticholinestérases réversibles

= Carbamates

c 1. myasthénie

- c Maladie auto-immune: Ac anti-Rc nicotiques = ↓ nb d'interactions NT-Rc → faiblesse et fatigue musculaire
- c Anticholinestérases qui traversent pas la BHE
 - c Neostigmine (PROSTIGMINE®)
 - c Chlorure d'ambénonium (MYTELASE®)

c 2. maladie d'Alzheimer

- c Stimuler la mémoire
 - c Anticholinestérases qui traversent bien la BHE
 - c Donépézil (ARICEPT®), Rivastigmine (EXELON®)
-



2.2 Anticholinestérasés irréversibles

= Organophosphorés

- c Toxicité: rarement utilisés en thérapeutique
 - c Pédiculoses du cuir chevelu
 - c Malathion (PRIODERM®)

 - c Insecticides (agriculture)= parathion
 - c Gaz de guerre (Gaz Sarin...)

 - c Intoxication aigue
 - c Formes latentes → mortelles
 - c Signes muscariniques + nicotiniques NM + centraux (coma)
 - c Traitement: ↑ toxique + atropine + pralidoxime
-



Antagonistes cholinergiques

Généralités: Cholinolytiques

= réduisent les effets de l'acétylcholine

- c 1. Antagonistes muscariniques (= *atropiniques*)
- c 2. Antagonistes des Rc nicotiniques des ganglions de SNA(= *ganglioplégiques*) → plus utilisés en thérapeutique car non spécifiques
- c 3. Antagonistes des Rc nicotiniques neuromusculaires (= *curares*)
- c 4. Inhibiteurs de la libération de l'Ach (= *toxines*)



1.1 Antagonistes muscariniques= Atropine (1)

c Alcaloïde extraite de l'Atropa Belladonna

c Inhibiteur compétitif des R_cmuscariniques = ↓ tonus paraΣ

c Effets pharmacologiques

c Cardiovasculaires

c Supprime le tonus vagal → tachycardie

c Bronchiques

c Supprime la contraction des f. lisses bronchiques → bronchodilatation

c ↓ sécrétions bronchiques

c Vésical

c Relâchement parois vésical mais contraction sphincter → rétention urinaire (adénome prostatique !)



1.1 Antagonistes muscariniques= Atropine (2)

c Effets pharmacologiques (suite)

c Œil

- c Mydriase → ↑ pression intra-oculaire (glaucome !)
- c Cycloplégie= défaut d'accommodation

c Gastro-intestinaux

- c ↓ contractions m. lisses → antispasmodiques
- c ↓ sécrétions digestives → sécheresse de la bouche, pas de sudation, larmoiement réduit

c SNC

- c Doses thérapeutiques= pas d'effet
- c Doses toxiques= délire atropinique → coma (personnes âgés+ enfants!)



1.1 Antagonistes muscariniques= Atropine (3)

c Utilisation thérapeutique

c Traitement de certaines intoxications

- c Digitaliques (bradycardies excessives)
- c Anticholinestérasiques (organosphosphorés)
- c Champignons type *Amanita muscaria* (effets muscariniques)



c Anesthésiologie

- c Limite bronchosécrétion, bronchospasme, laryngospasme

c Sddouloureux à composante spasmodique

- c Coliques nephretiques

c Ophtalmologie

- c Mydriatique longue durée



1.2 Antagonistes muscariniques

1. Scopolamine

- c Effets périphériques semblables
- c Effets centraux différents: action sédative, tranquillisante...
- c Indication: Prévention du mal des transports (SCOPODERM® TTS)

2. Médicaments atropiniques

- c Mydriatiques= Collyre: tropicamide (MYDRIATICUM®)
- c Bronchodilatateurs atropiniques= Asthme: ipratropium (ATROVENT®)
- c Effet vésical= Instabilité vésicale:oxybutyrine (DITROPAN®)
- c Antispasmodiques
- c Antiparkinsoniens= Réduire le fonctionnement cholinergique excessif: tropatépine (LEPTICUR®)



3. Antagonistes des Rcnicotiniques M

= **curares**

(**inhibiteurs de la transmission neuromusculaire**)

c Poison sur les pointes des flèches de certaines tribus (Amérique du Sud) = plantes *Strychnos*

c Indications

c Relâchement des muscles squelettiques (tonus)

c Interventions chirurgicales (95%)

c Sismothérapie

c Tétanos

c 2 types: acétylcholinocompétitifs + dépolarisants



3.1 Acétylcholinocompétitifs

= antagonistes **compétitifs** des R_cnicotiniques postsynaptiques =
inhibiteurs de la dépolarisation

c vécuronium (NORCURON®)...

c Caractéristiques:

c N'ont pas d'action propre, s'oppose aux actions de l'Ach

c Relâchement musculaire commence par les m. extrémités → tronc →
nuque → diaphragme (respiration artificielle+)

c Traversent pas la BHE: pas de perte de conscience, mémoire...

c N'ont pas d'effet ganglioplégique

c Attention aux médicaments qui ↑ l'Ach

c Anticholinestérasiques

c Antidote= carbamates: Neostigmine (PROSTIGMINE®)



3.2 Inhibiteurs dépolarisants

= cholinomimétique qui apporté en excès se comporte comme un cholinolytique

c suxaméthonium (CELOCURINE®)

c Caractéristiques:

c Stimulation transitoire puis inhibition de la transmission comme un excès d'Ach: « bloc par dépolarisation »

c Hydrolyse par cholinestérases = action très brève (IV continue)

c Attention si déficit en cholinestérases + médicaments anticholinestérasiques

c Prolonge effet et possibilité d'accidents

c Pas d'antidote!



4. Inhibiteurs de la libération d'Ach

C **Toxine botulique**

- C Enzyme à zinc qui hydrolyse les protéines nécessaires à la migration/exocytose des vésicules
- C Provoque parésie ou paralysie des muscles

- C Administration localement (effet apparait en 2-3 jours et dure 3 mois)
 - C Rides
 - C Torticolis, blépharospasme, strabisme, hémispasme facial

- C Administration par médecin expérimenté sinon diffusion dans d'autres muscles!

